



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 446 706 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 91102903.1

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: C07K 7/06, C07K 5/10,  
A61K 37/43

(22) Anmeldetag: 28.02.91

(30) Priorität: 13.03.90 DE 4007869

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
18.09.91 Patentblatt 91/38

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG  
Frankfurter Strasse 250 Postfach 4119  
W-6100 Darmstadt(DE)

(72) Erfinder: Weber, Wolf-Dietrich, Dr.  
Lindenweg 32  
W-6107 Reinheim(DE)  
Erfinder: Hölzemann, Günter, Dr.  
Weedring 5  
W-6104 Seeheim 1(DE)  
Erfinder: Jonczyk, Alfred, Dr.  
Scheppallee 57  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: Lues, Ingeborg, Dr.  
Paul-Wagner-Strasse 13  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: Bartoszyk, Gerd  
Heinrich-Fulda-Weg 22  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: Greiner, Hartmut, Dr.  
Dieburgerstrasse 218  
W-6100 Darmstadt(DE)

(54) Aminosäurederivate mit tachykinin-agonistischer oder -antagonistischer Wirkung.

(57) Aminosäurederivate der Formel I



worin

Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
zeigen tachykinin-agonistische (z.B. vasodilatierende und/oder tachykinin-antagonistische (z.B. analgetische)  
Wirkungen.

EP 0 446 706 A2

Die Erfindung betrifft neu Aminosäurederivate der Formel I



5 worin

Z

10

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>

15

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> und R<sup>4</sup> bzw. R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup>

20

Y

R<sup>6</sup>

Ar

25

Het

30

35

-alkyl-

Hal

Ac

40

A

worin ferner Y auch fehlen kann und/oder an Stelle einer oder mehrerer -NH-CO-Gruppen auch eine oder mehrere -NA-CO-Gruppen stehen können, sowie deren Salze.

45 Ähnliche Verbindungen sind aus der DE-A-3711335, der EP-A-0176436 und der US-A-4 472 305 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sehr wertvolle Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie tachykinin-agonistisch (z. B. vasodilatierend) und/oder tachykinin-antagonistisch (z. B. analgetisch). Diese Wirkungen können z. B. nach den Methoden nachgewiesen werden, die in der US-A-4 472 305 angegeben sind, die vasodilatierende Wirkung z. B. auch nach der Methode von F. Lembeck et al., Biochem. Res. Comm. 103, 1318-1321 (1981), die analgetische Wirkung z. B. im Schleiftest an Ratten oder Mäusen (Methodik vgl. C. Vander Wende u. S. Margolin, Fed. Proc. 15, 494 ff. (1956); E. Siegmund et al., Proc. Soc. exp. Biol. (NY) 95, 729-731 (1957); L.L. Hendershot u. J. Forsaith, J. Pharmacol. exp. Ther. 125, 237-240 (1959)). Bei den Agonisten treten weiterhin Anregungen der Motorik und Blutdrucksenkungen, bei den Antagonisten antiinflammatorische und/oder spasmolytische Effekte auf. Weiterhin zeigen sich bei den Verbindungen der Formel I stimulierende Wirkung n auf die Tränens kr tion, insbesondere bei lokaler Anwendung.

Die Verbindungen können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, spastischen Erkrankungen, Schmerzzuständen, Entzündungen, Erkrankungen des Zentralnervensystems und/oder des Kreislaufs, von Asthma (z. B. von asthmatischen Anfällen) und/oder zur Stimulierung der Tränensekretion.

- 5 Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste -NR-CR'R"-CO-(worin R, R' und R" die für jede Aminosäure bekannten spezifischen Bedeutungen haben) folgender Aminosäuren:

	Aib	2-Amino-isobuttersäure
	Ala	Alanin
10	Arg	Arginin
	Asn	Asparagin
	Asp	Asparaginsäure
	Asp(OBut)	Asparaginsäure-mono-tert.-butylester
	Cle	"Cyclo-leucin" (1-Amino-cyclopentancarbonsäure)
15	C $\alpha$ -Me- $\alpha$ Nal	C- $\alpha$ -Methyl-3-( $\alpha$ -naphthyl)-alanin
	C $\alpha$ -Me-Phe	C- $\alpha$ -Methyl-phenylalanin
	C $\alpha$ -Me-Tcc	3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolin-3-carbonsäure
	C $\alpha$ -Me-Tic	1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure
	C $\alpha$ -Me-Trp	C- $\alpha$ -Methyl-tryptophan
20	C $\alpha$ -Me-Tyr	C- $\alpha$ -Methyl-tyrosin
	Cys	Cystein
	Deg	Diethylglycin(2-Amino-2-ethyl-buttersäure)
	Dpg	Dipropylglycin (2-Amino-2-propylvaleriansäure)
	Gln	Glutamin
25	Glu	Glutaminsäure
	Gly	Glycin
	His	Histidin
	Ile	Isoleucin
	Leu	Leucin
30	Lys	Lysin
	Lys(BOC)	N <sup>5</sup> -tert.-Butoxycarbonyl-lysin
	Lys(CBZ)	N <sup>5</sup> -Benzyloxycarbonyl-lysin
	Met	Methionin
	Met(O)	Methionin-S-oxid
35	Met(O <sub>2</sub> )	Methionin-S,S-dioxid
	$\alpha$ Nal	3-( $\alpha$ -Naphthyl)-alanin
	$\beta$ Nal	3-( $\beta$ -Naphthyl)-alanin
	Nle	Norleucin
	N-Me-Phe	N-Methyl-phenylalanin
40	N-Me-Trp	N-Methyl-tryptophan
	Orn	Ornithin
	Phe	Phenylalanin
	Pro	Prolin
	Ser	Serin
45	Tcc	1,2,3,4-Tetrahydro- $\beta$ -carbolin-3-carbonsäure
	Thr	Threonin
	Tic	1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure
	Trp	Tryptophan
	Tyr	Tyrosin
50	Val	Valin.

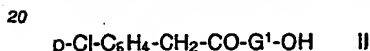
Ferner bedeutet nachstehend:

	BOC	tert.-Butoxycarbonyl
	BOM	Benzyloxymethyl
	imi-BOM	Benzyloxymethyl in 1-Stellung des Imidazolrings
55	CBZ	Benzyloxycarbonyl
	Clp	p-Chlorphenylacetyl
	DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMF	Dimethylformamid

	DNP	2,4-Dinitrophenyl
	imi-DNP	2,4-Dinitrophenyl in 1-Stellung des Imidazolrings
	EDCI	N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid
	FMOC	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
5	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
	Me	Methyl
	OMe	Methylester
	OEt	Ethylester
	POA	Phenoxyacetyl
10	TFA	Trifluoressigsäure

Sofern die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend, z. B. als Bestandteil der Verbindungen der Formel I, alle diese Formen und auch ihre Gemische (z. B. die DL-Formen) eingeschlossen. Die L-Formen sind bevorzugt. Sofern nachstehend einzelne Verbindungen aufgeführt sind, so beziehen sich die Abkürzungen dieser Aminosäuren jeweils auf die L-Form, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

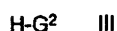
Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurederivats der Formel I sowie von seinen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man es aus einem seiner funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt oder daß man eine Carbonsäure der Formel II



worin  
G<sup>1</sup>

- 25 (a) fehlt  
(b) -Z<sup>1</sup>-,  
(c) -Z-,  
(d) -Z-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-,  
(e) -Z-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-,  
30 (f) -Z-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-

bedeutet  
mit einer Aminoverbindung der Formel III



35 worin  
G<sup>2</sup>

- (a) -Z-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-R<sup>6</sup>,  
(b) -Z<sup>2</sup>-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-R<sup>6</sup>,  
40 (c) -NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-R<sup>6</sup>,  
(d) -NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-R<sup>6</sup>,  
(e) -Y-R<sup>6</sup>,  
(f) -NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> und

Z<sup>1</sup> + Z<sup>2</sup> zusammen Z bedeuten

45 umsetzt,

und daß man gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Behandeln mit solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mitteln in Freiheit setzt und/oder eine freie Aminogruppe acyliert und/oder einen Rest R<sup>6</sup> durch Behandeln mit verestenden, solvolysierenden oder amidierenden Mitteln in einen anderen Rest R<sup>6</sup> umwandelt und/oder eine Thioethergruppe zu einer Sulfoxidgruppe oder Sulfongruppe oxydiert und/oder eine Sulfoxidgruppe zu einer Thioethergruppe reduziert und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter Y, Z, R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>, Ar, Het, Hal, Ac, A, G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup> und Z<sup>2</sup> die bei den Formeln I, II oder III angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln hat A 1 - 8, vorzugsweise 1,2,3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpen-

tyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, aber auch z. B. 1-, 2- oder 3-Methylcyclopentyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylcyclohexyl.

5 Dementsprechend bedeutet Cycloalkyl-alkyl vorzugsweise Cyclopropylmethyl, 2-Cyclopropylethyl, Cyclobutylmethyl, 2-Cyclobutylethyl, Cyclopentylmethyl, 2-Cyclopentylethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Cyclohexylethyl, aber auch z. B. 1-, 2- oder 3-Methylcyclopentylmethyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylcyclohexylmethyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch J.

Ac bedeutet vorzugsweise H-CO-, A-CO- wie Acetyl, Propionyl oder Butyryl, Ar-CO- wie Benzoyl, o-, m- oder p-Methoxybenzoyl oder 3,4-Dimethoxybenzoyl, A-NH-CO- wie N-Methyl- oder N-Ethylcarbamoyl, Ar-NH-CO- wie N-Phenylcarbamoyl.

Ar bedeutet vorzugsweise Phenyl, ferner bevorzugt o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Jodphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, 1- oder 2-Naphthyl.

Dementsprechend bedeutet Ar-alkyl vorzugsweise Benzyl, 1- oder 2-Phenylethyl, o-, m- oder p-Methylbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Tolyloethyl, o-, m- oder p-Ethylbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Ethylphenylethyl, o-, m- oder p-Methoxybenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Methoxyphenylethyl, o-, m- oder p-Fluorbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Fluorphenylethyl, o-, m- oder p-Chlorbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Chlorphenylethyl, o-, m- oder p-Brombenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Bromphenylethyl, o-, m- oder p-Jodbenzyl, 1- oder 2-o-, -m- oder -p-Jodphenylethyl, o-, m- oder p-Trifluormethylbenzyl, o-, m- oder p-Hydroxybenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyl, o-, m- oder p-Aminobenzyl, 1- oder 2-Naphthylmethyl.

25 Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 2,1,5-Thiadiazol-3- oder -4-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Isindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder 5-pyrazolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder 5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3-, oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder 8-isochinolyl.

Die heterocyclischen Reste können auch wie angegeben substituiert sein. Het kann also bevorzugt auch bedeuten: 2-Amino-4-thiazolyl, 4-Carboxy-2-thiazolyl, 4-Carbamoyl-2-thiazolyl, 4-(2-Aminoethyl)-2-thiazolyl, 2-Amino-5,6-dimethyl-3-pyrazinyl, 4-Carbamoylpiperidino, ferner z. B. 3-, 4- oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 5-Nitro-2-furyl, 5-Styryl-2-furyl, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-thienyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 5-Chlor-2-thienyl, 5-Phenyl-2- oder -3-thienyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-pyrrolyl, 1-Methyl-4- oder -5-nitro-2-pyrrolyl, 3,5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrrolyl, 4-Methyl-5-pyrazolyl, 4- oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 2- oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2- oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2,4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2- oder 3-Methyl-4-pyridyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Chlor-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Chlor-3-pyridyl, 2- oder 3-Chlor-4-pyridyl, 2,6-Dichlorpyridyl, 2-Hydroxy-3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl (= 1H-2-Pyridon-3-, -4-, -5- oder -6-yl), 5-Phenyl-1H-2-pyridon-3-yl, 5-p-Methoxyphenyl-1H-2-pyridon-3-yl, 2-Methyl-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-5-pyridyl, 2-Hydroxy-4-amino-6-methyl-3-pyridyl, 3-N'-Methylureido-1H-4-pyridon-5-yl, 5- oder 6-Methyl-4-pyrimidyl,

2,6-Dihydroxy-4-pyrimidyl, 5-Chlor-2-methyl-4-pyrimidyl, 2-Methyl-4-amino-5-pyrimidyl, 3-Methyl-2-benzofuryl, 2-Ethyl-3-benzofuryl, 7-Methyl-2-benzothienyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-3-indolyl, 1-Methyl-5- oder 6-benzimidazolyl, 1-Ethyl-5- oder 6-benzimidazolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Hydroxy-2-chinolyl.

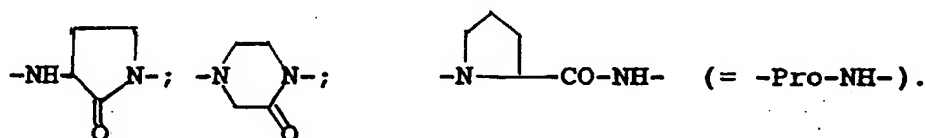
$R^1$  und  $R^4$  bedeuten vorzugsweise jeweils H oder zusammen eine Alkylkette mit 2-6, insbesondere 2 C-Atomen, in diesem Fall sind  $R^2$  und  $R^3$  bevorzugt jeweils H.

$R^1$  kann auch mit  $R^2$  zusammen eine Alkylkette mit 2-6, insbesondere 3 C-Atomen bedeuten; in diesem Fall sind  $R^3$  und  $R^4$  bevorzugt H.

$R^2$  und  $R^3$  sind sonst bevorzugt gleich und bedeuten vorzugsweise jeweils A, insbesondere Methyl, ferner Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl.

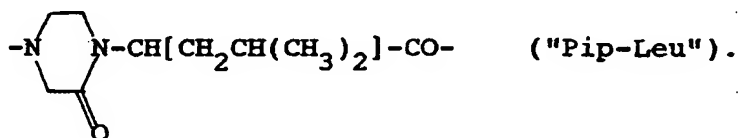
Weiterhin bedeuten  $R^2$  und  $R^4$  vorzugsweise zusammen eine Alkylkette mit 2-6, insbesondere 2 oder auch 3, C-Atomen; in diesem Fall ist  $R^3$  vorzugsweise H.

Dementsprechend ist die Gruppe  $-NR^1-CR^2R^3-CO-NR^4-$  vorzugsweise  $-NH-C(A)_2-CO-NH-$ , insbesondere  $-NH-C(CH_3)_2-CO-NH-$  (= Aib-NH-), ferner  $-NH-C(C_2H_5)_2-CO-NH-$  (= Deg-NH-) oder  $-NH-C(C_3H_7)_2-CO-NH-$  (= Dpg-NH-);



Eine besonders bevorzugte Bedeutung der Gruppe

$-NR^1-CR^2R^3-CO-NR^4-CHR^5-CO$  ist



$R^5$  ist vorzugsweise H oder A, insbesondere Alkyl mit 1-4 C-Atomen, besonders bevorzugt Isobutyl, ferner bevorzugt n-Butyl, sek.-Butyl, Isopropyl.

$R^6$  ist bevorzugt  $NH_2$ , ferner bevorzugt OMe oder OEt.

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I sind diejenigen, in denen die Gruppe Y fehlt. Sonst ist Y bevorzugt Phe, ferner bevorzugt Ile, Leu, Met oder Nle.

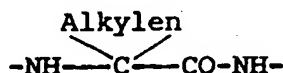
Z bedeutet vorzugsweise 2, aber auch 0 oder 1 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste, insbesondere eine der Gruppen Trp-Ile, Trp-D-Ile, D-Trp-Ile, D-Trp-D-Ile, Trp-Phe, Trp-D-Phe, D-Trp-Phe, D-Trp-D-Phe ferner bevorzugt eine der Gruppen Phe-Phe, Phe-D-Phe, Phe-Val, Phe-D-Val, Tcc-Phe, Tcc-D-Phe, D-Tcc-Phe, D-Tcc-D-Phe, Trp-Tyr, Trp-D-Tyr, D-Trp-Tyr, D-Trp-D-Tyr, N-Me-Trp-Phe, N-Me-Trp-D-Phe.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis If ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen, worin jedoch die Gruppe  $-NR^1-CR^2R^3-CO-NR^4-$

in Ia  $-NH-C(A)_2-CO-NH-$  bedeutet;

in Ib  $-Aib-NH-$ ,  $-Deg-NH-$  oder  $-Dpg-NH-$  bedeutet;

in Ic

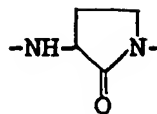


55

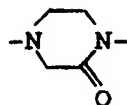
bedeutet;

in Id  $-Cle-NH-$  bedeutet;

in Ie



bedeutet;  
in If



bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formeln I' sowie Ia' bis If', die den Formeln I sowie Ia bis If entsprechend, worin aber zusätzlich

R<sup>5</sup> H oder A bedeutet und/oder

Y fehlt oder Met, Ile, Leu, Nle oder Phe bedeutet und/oder

R<sup>6</sup> NH<sub>2</sub>, OMe oder OEt bedeutet,

sowie Verbindungen der Formeln I'' sowie Ia'' bis If'', die den Formeln I sowie Ia bis If entsprechen, worin aber zusätzlich

R<sup>5</sup> Isobutyl bedeutet und/oder

Y fehlt oder Phe oder Met bedeutet und/oder

R<sup>6</sup> NH<sub>2</sub> oder OMe bedeutet.

Insbesondere bevorzugt sind unter den Verbindungen der Formeln I, I', I'', Ia bis If, Ia' bis If' sowie Ia'' bis If'' diejenigen, in denen

Y fehlt und/oder

Z D-Trp-Ile, D-Trp-D-Ile oder D-Trp-D-Phe bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; vgl. ferner DE-A-37 11 335, EP-A-0176436 und US-A-4 472 305) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die an Stelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die an Stelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber an Stelle einer His-Gruppe eine N(im)-R<sup>7</sup>-His-Gruppe (worin R<sup>7</sup> eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOM oder DNP) enthalten.

Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die an Stelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer Ser- oder Asp-Gruppe eine -NH-CH(CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>)-CO- oder -NH-CH(CH<sub>2</sub>COOR<sup>8</sup>)-CO-Gruppe enthalten (worin R<sup>8</sup> eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet).

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernt werden können, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl- (z. B. DNP), Aralkoxymethyl- (z. B. BOM) oder Aralkylgruppen (z. B. Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Triphenylmethyl). Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt

werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Aryloxy-carbonyl- und vor allem Aralkoxy-carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxy-carbonyl wie Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, BOC, 2-Jodethoxy-carbonyl; Aralkyloxy-carbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxy-carbonyl, Fmoc. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind DNP und BOM, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl und Acetyl, wobei Benzyl und Acetyl besonders bevorzugt sind.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden funktionellen Derivate der Verbindungen der Formel I können nach üblichen Methoden der Aminosäure- und Peptidsynthese hergestellt werden, wie sie z. B. in den genannten Standardwerken und Patentanmeldungen beschrieben sind, z. B. auch nach der Festphasenmethode nach Merrifield.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol sowie Wasser.

Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9 : 1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die BOC-Gruppe kann z. B. bevorzugt mit 40 %iger Trifluoressigsäure in Methylchlorid oder mit etwa 3 bis 5 n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die Fmoc-Gruppe mit einer etwa 5- bis 20%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°. Eine Abspaltung der DNP-Gruppe gelingt z. B. auch mit einer etwa 3-bis 10%igen Lösung von 2-Mercaptoethanol in DMF/Wasser bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. BOM, CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5- bis 10 %igem Pd-C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (an Stelle von H<sub>2</sub>) an Pd-C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Verbindungen der Formel I können auch durch direkte Peptidsynthese aus einer Carbonsäure- (Formel II) und einer Aminkomponente (Formel III) erhalten werden. Als Carbonsäurekomponenten eignen sich z. B. solche der Teilformeln Clp-OH (p-Chlorphenylessigsäure), Clp-Z-OH, Clp-Z-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-COOH, Clp-Z-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-COOH oder Clp-Z-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-OH, als Aminkomponente solche der Teilformeln H-Z-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-R<sup>6</sup>, H-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-R<sup>6</sup>, H-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-R<sup>6</sup>, H-Y-R<sup>6</sup> oder HR<sup>6</sup> (worin R<sup>6</sup> NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> bedeutet). Die Peptidbindung kann aber auch innerhalb der Gruppe Z geknüpft werden; dabei wird eine Carbonsäure der Formel Clp-Z<sup>1</sup>-OH mit einer Aminoverbindung der Formel H-Z<sup>2</sup>-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-R<sup>6</sup> umgesetzt, wobei Z<sup>1</sup> + Z<sup>2</sup> = Z ist. Dabei arbeitet man zweckmäßig nach üblichen Methoden der Peptid-Synthese, wie sie z. B. in



Houben-Wyl, 1.c., Band 15/II, Seiten 1 bis 806 (1974) beschrieben sind.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart in s Dehydratisierungsmittels, z. B. eines Carbodiamids wie DCCI oder EDCI, ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew.Ch m. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, oder in Gemischen dieser Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 30°.

Anstelle von II bzw. III können auch geeignete reaktionsfähige Derivate dieser Stoffe in die Reaktion eingesetzt werden, z. B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind. Die Aminosäurederivate III können z. B. in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind größtenteils bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach bekannten Methoden, z. B. den oben angegebenen Methoden der Peptidsynthese und der Abspaltung von Schutzgruppen, hergestellt werden.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach einer der oben beschriebenen Methoden in Freiheit gesetzt werden.

So kann insbesondere eine Verbindung der Formel I, worin funktionelle Gruppen in der Gruppe Z mit einer Schutzgruppe geschützt sind in eine Verbindung der Formel I mit "ungeschützter" Gruppe Z umgewandelt werden, zweckmäßig durch Hydrogenolyse, falls die Schutzgruppe CBZ ist, sonst durch selektive Solvolyse. So kann man z. B. Verbindungen, die eine Lys(CBZ)-Gruppe enthalten, in entsprechenden Verbindungen umwandeln, die stattdessen eine Lys-Gruppe enthalten.

Ferner kann man eine freie Aminogruppe (z. B. an einem Rest Het) in üblicher Weise acylieren, indem man sie mit einer Säure der Formel Ac-OH (worin Ac die angegebene Bedeutung hat) oder einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen Säure umsetzt. Als reaktionsfähige Derivate eignen sich z. B. die Chloride (z. B. Acetylchlorid), die Bromide (z. B. Benzoylbromid) oder die Anhydride (z. B. Acetanhydrid) der genannten Säuren. Man acyliert zweckmäßig in einem der genannten inerten Lösungsmittel, wobei der Zusatz einer Base wie Triethylamin oder Pyridin vorteilhaft sein kann.

Weiterhin ist es möglich, einen Rest R<sup>5</sup> durch Behandeln mit veresternden, solvolysierenden oder amidierenden Mitteln in einen anderen Rest R<sup>6</sup> umzuwandeln. So kann man eine Säure der Formel I (R<sup>5</sup> = OH) verestern, z. B. mit Hilfe eines Alkohols der Formel A-OH oder eines Diazoalkans, z. B. Diazomethan, oder man kann einen Ester der Formel I (R<sup>5</sup> = OA) zur entsprechenden Säure der Formel I (R<sup>5</sup> = OH) verseifen, z. B. mit wäßrigdioxanischer Natronlauge bei Raumtemperatur. Ferner kann man z. B. einen der genannten Ester durch Behandeln mit Ammoniak oder mit einem Amin der Formel A-NH<sub>2</sub> oder A<sub>2</sub>NH in das entsprechende Amid der Formel I (R<sup>5</sup> = NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub>) überführen.

Es ist auch möglich, eine Thioethergruppe zu einer Sulfoxidgruppe, insbesondere eine Gruppe Y = Met zu einer Gruppe Y = Met(O) zu oxydieren, z. B. durch Einleiten von Luft in eine Lösung der Verbindung der Formel I (Y = Met) in Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 30°.

Umgekehrt kann man eine Sulfoxidgruppe (z. B. in I, Y = Met(O)) zu einer Thioethergruppe (z. B. in I, Y = Met) reduzieren, z. B. mit NH<sub>4</sub>J in wässriger TFA bei Temperaturen zwischen -10 und 25°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2- oder 3-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder

anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale), parenteral oder lokale (z. B. topische) Applikation oder für eine Applikation in Form eines

- Inhalations-Sprays liegen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, niedere Alkohole, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Zur topischen Anwendung eignen sich z. B. Lösungen, die in Form von Augentropfen verwendet werden können, ferner z. B. Suspensionen, Emulsionen, Cremes, Salben oder Komprimat. Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch (z. B. Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

- Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-A-4 472 305 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

- Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, neutralisiert, extrahiert mit Ether oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation. RZ = Retentionszeit (Minuten) bei HPLC an RP 18 250-4-Säule, wenn nicht anders angegeben; Laufmittel: a = Wasser, b = 0,3 % TFA in Wasser, c = Acetonitril.

#### Beispiel 1

- Ein Gemisch von 949 mg p-Chlorphenylacetyl-L-(N-imi-2,4-dinitrophenyl-histidyl)-L-phenylalanyl- $\alpha$ -aminoisobutyryl-L-leucyl-methionin-amid [Clp-(imi-DNP-His)-Phe-Aib-Leu-Met-NH<sub>2</sub>; erhältlich aus Clp-(imi-DNP-His)-OH und H-Phe-Aib-Leu-Met-NH<sub>2</sub> analog Beispiel 3, s. unten], 2 g 2-Mercaptoethanol, 20 ml DMF und 20 ml Wasser wird unter Rühren bei 20° mit wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung auf pH 8 eingestellt und 2 Std. bei 20° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man p-Chlorphenylacetyl-L-histidyl-L-phenylalanyl- $\alpha$ -aminoisobutyryl-L-leucyl-methionin-amid (Clp-His-Phe-Aib-Leu-Met-NH<sub>2</sub>).

#### Beispiel 2

- Man löst 1 g Clp-Phe-(imi-BOM-His)-Aib-Leu-Ile-NH<sub>2</sub> [erhältlich aus Clp-Phe-(imi-BOM-His)-OH und H-Aib-Leu-Ile-NH<sub>2</sub> analog Beispiel 3, s. unten] in 25 ml Methanol, hydriert 3 Std. an 0,5 %ig. Pd-C bei 20° und 1 bar, filtriert, dampft ein und erhält nach üblicher Aufarbeitung Clp-Phe-His-Aib-Leu-Ile-NH<sub>2</sub>.

#### Beispiel 3

- Eine Lösung von 1,71 g p-Chlorphenylssigsäure (Clp-OH) in 60 ml Dichlormethan wird unter Kühlung mit 1,01 g N-Methylmorpholin versetzt. Unter Rühren gibt man 6,59 g D-Trp-Ile-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>, 1,35 g HOBt und eine Lösung von 1,92 g EDCI in 50 ml Dichlormethan hinzu, rührt 14 Std. bei 4°, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält Clp-D-Trp-Ile-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>, RZ 22,64 (b/c 57:43).

Analog erhält man

- Cip-Phe-Val-Pip-Leu-Met-NH<sub>2</sub>, RZ 10,93 (a/c 55:45)  
 Cip-Phe-Val-Pip-Leu-Met(O)-NH<sub>2</sub>  
 Cip-Phe-Val-Pip-Leu-Met(O<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>  
 5 Cip-D-Tcc-Phe-Pip-Leu-OMe, RZ 34,91 (a/c 1:1)  
 Cip-D-Tcc-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>, RZ 18,46 (a/c 1:1)  
 Cip-D-Tcc-D-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>, RZ 10,53 (a/c 45:55)  
 Cip-Trp-Phe-Pip-Leu-Leu-NH<sub>2</sub>, RZ 11,45 (a/c 1:1)  
 Cip-Trp-D-Phe-Pip-Leu-Leu-NH<sub>2</sub>, RZ 11,51 (a/c 1:1)  
 10 Cip-D-Trp-Ile-Pip-Leu-Phe-OMe  
 Cip-D-Trp-D-Ile-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>, RZ 21,40 (b/c 57:43)  
 Cip-D-Trp-D-Ile-Pip-Leu-Phe-OMe  
 Cip-D-Trp-Phe-Pip-Leu-NH<sub>2</sub>  
 Cip-D-Trp-Phe-Pip-Leu-OMe, RZ 23,3 (b/c 1:1)  
 15 Cip-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Ile-NH<sub>2</sub>, RZ 14,46 (a/c 1:1)  
 Cip-D-Trp-Phe-Pip-D-Leu-Ile-NH<sub>2</sub>, RZ 21,37 (a/c 1:1)  
 Cip-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Leu-NH<sub>2</sub>, RZ 9,11 (b/c 1:1)  
 Cip-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Met-NH<sub>2</sub>  
 Cip-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Met(O)-NH<sub>2</sub>  
 20 Cip-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Met(O<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, RZ 11,50 (b/c 55:45)  
 Cip-D-Trp-Phe-Pip-Leu-D-Met-NH<sub>2</sub>, RZ 12,56 (a/c 1:1)  
 Cip-D-Trp-Phe-Pip-D-Leu-D-Met-NH<sub>2</sub>, RZ 15,54 (a/c 1:1)  
 Cip-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>, RZ 18,38 (b/c 55:45)  
 Cip-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Phe-OMe, RZ 32,76 (a/c 45:55)  
 25 Cip-D-Trp-Phe-Pip-D-Leu-Phe-OMe, RZ 39,76 (a/c 45:55)  
 Cip-D-Trp-D-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>, RZ 20,92 (b/c 55:45)  
 Cip-D-Trp-Tyr-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>, RZ 12,28 (b/c 6:4)  
 Cip-D-Trp-D-Tyr-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>, RZ 12,36 (b/c 6:4)  
 Cip-D-N-Me-Phe-Phe-Pip-Leu-OMe  
 30 Cip-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-Leu-NH<sub>2</sub>, RZ 16,18 (a/c 1:1)  
 Cip-D-N-Me-Trp-D-Phe-Pip-Leu-Leu-NH<sub>2</sub>, RZ 15,92 (a/c 1:1)  
 Cip-D/L-N-Me-Trp-Ile-Pip-Leu-OMe, RZ 19,54 (a/c 1:1)  
 Cip-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-OMe  
 Cip-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-NH<sub>2</sub>  
 35 Cip-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-Leu-OMe  
 Cip-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-Leu-NH<sub>2</sub>, RZ 18,42 (a/c 1:1)  
 Cip-D-N-Me-Trp-D-Phe-Pip-Leu-Leu-NH<sub>2</sub>, RZ 17,68 (a/c 1:1)  
 Cip-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-Met(O<sub>2</sub>)-OMe  
 Cip-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-Met(O<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>  
 40 Cip-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-Nle-OMe  
 Cip-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-Nle-NH<sub>2</sub>  
 Cip-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-Phe-OMe  
 Cip-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>.

#### 45 Beispiel 4

Analog Beispiel 3 erhält man aus Cip-D-Trp-OH und 2S-(3-Benzyl-4-L-phenylalanyl-2-oxo-piperazino)-4-methyl-valeryl-Phe-NH<sub>2</sub> das 2S-[3-Benzyl-4-(Cip-D-Trp-Phe)-2-oxo-piperazino]-4-methyl-valeryl-Phe-NH<sub>2</sub> - ["Cip-D-Trp-Phe-(3-benzyl-Pip-Leu)-Phe-NH<sub>2</sub>"], RZ 44,34 (b/c 1:1).

- 50 Analog erhält man mit 2-(4-Ile-2-oxo-hexahydro-1H-1,4-diazepino)-4-methyl-valeryl-Met-NH<sub>2</sub> das 2-[4-(Cip-D-Trp-Ile)-2-oxo-hexahydro-1H-1,4-diazepino]-4-methyl-valeryl-Met-NH<sub>2</sub>, 2 Isomere, RZ 27,28 bzw. 21,25 (a/c 55:45).

#### Beispiel 5

55

Analog Beispiel 3 erhält man aus Cip-D-Trp-Phe-OH und (N-Benzyl-Gly)-Leu-Met-NH<sub>2</sub> das Cip-D-Trp-Phe-(N-benzyl-Gly)-Leu-Met-NH<sub>2</sub>, RZ 28,02 (b/c 1:1).

Analog erhält man mit 2S-(2-Oxo-hexahydro-1H-1,4-diazepino)-4-methyl-valeramid das 2S-[4-(Cip-D-

Trp-Phe)-2-oxo-hexahydro-1H-1,4-diazepino]-4-methyl-val ramid.

Beispiel 6

- 5 Analog Beispiel 3 erhält man aus Clp-D-Trp-D-Phe-(N-benzyl-Gly)-OH und H-Leu-Phe-NH<sub>2</sub> das Clp-D-Trp-D-Phe-(N-benzyl-Gly)-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>, RZ 37,56 (b/c 1:1).

Beispiel 7

- 10 Analog Beispiel 3 erhält man aus Clp-Phe-Val-D-Pro-Leu-OH und H-Met-NH<sub>2</sub> das Clp-Phe-Val-D-Pro-Leu-Met-NH<sub>2</sub>, RZ 22,92 (b/c 55:45).

Analog erhält man aus Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-OH (oder Clp-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-OH) und Methioninthioamid ("Met-CSNH<sub>2</sub>") das Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Met-thioamid ("Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Met-CS-NH<sub>2</sub>") oder das Clp-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-Met-thioamid.

15

Beispiel 8

Analog Beispiel 3 erhält man aus Clp-D-Trp-Ile-Pip-Leu-Phe-OH und Diethylamin das Clp-D-Trp-Ile-Pip-Leu-Phe-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.

- 20 Analog erhält man mit den entsprechenden Aminen:

Clp-D-Trp-Ile-Pip-Leu-Phe-NHCH<sub>3</sub>

Clp-D-Trp-Ile-Pip-Leu-Phe-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Clp-D-Trp-Ile-Pip-Leu-Phe-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Clp-D-Trp-Ile-Pip-Leu-Phe-N(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>

- 25 Clp-D-Trp-Ile-Pip-Leu-Phe-N(C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>)<sub>2</sub>.

Beispiel 9

- 30 Eine Lösung von 1 g Clp-Lys(BOC)-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub> [erhältlich aus Clp-OH und H-Lys(BOC)-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>] in 100 ml einer 40%igen Lösung von TFA in Dichlormethan wird 16 Std. bei 10° stehengelassen. Nach dem Eindampfen und chromatographischer Aufreinigung erhält man Clp-Lys-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>.

Beispiel 10

35

Eine Lösung von 1 g Clp-Asp(OBut)-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub> [erhältlich aus Clp-OH und H-Asp(OBut)-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>] in 15 ml 4 n HCl in Dioxan wird 2 Std. bei 20° gerührt. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält Clp-Asp-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>.

- 40 Beispiel 11

Zu einer Lösung von 50 mg Clp-Lys(CBZ)-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub> [erhältlich aus Clp-OH und H-Lys-(CBZ)-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>] in 5 ml Methanol und 5 ml DMF gibt man unter N<sub>2</sub> 5 mg 10%ig. Pd-C und dann 10 mg Ammoniumformiat, verschließt das Reaktionsgefäß, rührt 5 Tage bei 20°, filtriert, dampft ein

45

und erhält Clp-Lys-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>.

Beispiel 12

- 50 Eine Lösung von 100 mg Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-OH in 60 ml Dioxan wird mit einer Lösung von Diazoethan in Dioxan bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-OEt.

Beispiel 13

- 55 Ein Gemisch von 1 g Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-OMe in einem Gemisch von 100 ml 0,1 n wässriger Natronlauge und 100 ml Dioxan wird 24 Std. bei 20° gerührt. Man gibt 1 n Salzsäure bis pH 1 hinzu, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-OH, RZ 11,3 (b/c 1:1).

Analog erhält man durch Versifung der entsprechenden Methylester:

- Clp-D-Tcc-Phe-Pip-Leu-OH, RZ 16,03 (a/c 1:1)  
 Clp-D-Trp-Ile-Pip-Leu-Phe-OH  
 Clp-D-Trp-D-Ile-Pip-Leu-Phe-OH  
 Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Met-OH  
 5 Clp-D-Trp-D-Phe-Pip-Leu-Met-OH  
 Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Phe-OH  
 Clp-D-Trp-D-Phe-Pip-Leu-Phe-OH  
 Clp-D-N-Me-Phe-Phe-Pip-Leu-OH, RZ 16,99 (a/c 1:1)  
 Clp-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Leu-OH  
 10 Clp-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Met(O<sub>2</sub>)-OH  
 Clp-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Nle-OH  
 Clp-D-N-Me-Trp-Phe-Pip-Phe-OH.

Beispiel 14

- 15 Eine Lösung von 50 mg Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Phe-OMe in 5 ml Methanol und 5 ml 25 %iger wässriger NH<sub>3</sub>-Lösung wird mit NH<sub>4</sub>Cl gesättigt. Man leitet 24 Std. NH<sub>3</sub> ein, konzentriert die Lösung und arbeitet wie üblich auf. Man erhält Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>, RZ 18,38 (b/c 55:45)

20 Beispiel 15

Man leitet Luft durch eine Lösung von 1 g Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Met-NH<sub>2</sub> in 50 ml Acetonitril und 50 ml Wasser bis zur vollständigen Umsetzung. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man das entsprechende Sulfoxid Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-Met(O)-NH<sub>2</sub>.

25

Beispiel 16

- Eine Lösung von 1 g Clp-Phe-Val-Pip-Leu-Met(O)-NH<sub>2</sub> in 50 ml TFA wird bei 0° mit 20 ml 2 m NH<sub>4</sub>J-Lösung versetzt. Nach 1 Std. Rühren bei 0° reduziert man das entstandene Jod durch Zugabe von  
 30 Thioglykolsäure, arbeitet wie üblich auf und erhält Clp-Phe-Val-Pip-Leu-Met-NH<sub>2</sub>, RZ 10,93 (a/c 55:45).

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen.

Beispiel A: Injektionsgläser

- 35 Eine Lösung von 100 g Clp-D-Trp-D-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub> und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

40 Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g Clp-D-Trp-Ile-Pip-leu-Phe-NH<sub>2</sub> mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

45 Beispiel C: Lösung

- Man bereitet eine Lösung aus 1 g Clp-D-Trp-D-Ile-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>, 9,38 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen  
 50 verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg Clp-D-Trp-Phe-Pip-Leu-OMe mit 99,5 g Vas line unter aseptischen Bedingungen.

55

Patentansprüche

1. Aminosäurederivate der Form I I



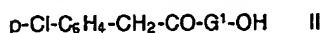
6	worin Z	0, 1 oder 2 peptidartig miteinander verbundene Aminosäurereste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ala, Arg, Asn, Asp, Asp(OBut), Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, $\alpha$ Nal, $\beta$ Nal, Orn, Phe, Pro, Ser, Tcc, Thr, Tic, Trp, Tyr, Val, $\alpha$ -Me- $\alpha$ Nal, $\alpha$ -Me-Phe, $\alpha$ -Me-Tcc, $\alpha$ -Me-Tic, $\alpha$ -Me-Trp, $\alpha$ -Me-Tyr, wobei funktionelle Gruppen der Aminosäureseitenkette auch mit einer Schutzgruppe geschützt sein können,
10		
15	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> und R <sup>5</sup>	jeweils H, A, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, Ar, Ar-alkyl, Het, Het-alkyl, unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, AO und/oder Hal substituiertes Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4-11 C-Atomen,
20	R <sup>1</sup> und R <sup>2</sup> , R <sup>1</sup> und R <sup>4</sup> bzw. R <sup>2</sup> und R <sup>4</sup>	auch jeweils zusammen eine Alkylenkette mit 2-6 C-Atomen, die gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch A, OH, OA, Ar, Ar-alkyl, Het und/oder Het-alkyl substituiert sein kann,
	Y	Cys, Ile, Leu, Met, Met(O), Met(O <sub>2</sub> ), Nle, Phe oder ein Rest einer analogen thioamidierten Aminosäure,
25	R <sup>6</sup> Ar	OH, OA, NH <sub>2</sub> , NHA oder NA <sub>2</sub> , unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A, AO, Hal, CF <sub>3</sub> , OH und/oder NH <sub>2</sub> substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl,
30	Het	einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, der mit einem Benzolring oder einem Pyridinring kondensiert und/oder ein- oder mehrfach durch A, AO, Hal, CF <sub>3</sub> , HO, O <sub>2</sub> N, Carbonylsauerstoff, H <sub>2</sub> N, HAN, A <sub>2</sub> N, AcNH, AS, ASO, ASO <sub>2</sub> , AOOC, CN, H <sub>2</sub> NCO, ANHCO, A <sub>2</sub> NCO, ArNHCO, Ar-alkyl-NHCO, H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> , ASO <sub>2</sub> NH, Ar, Ar-alkyl, Ar-alkenyl, Hydroxyalkyl und/oder Aminoalkyl mit jeweils 1-8 C-Atomen substituiert sein kann und/oder dessen N- und/oder S-Heteroatome auch oxydiert sein können,
35		eine Alkylenkette mit 1-4 C-Atomen,
40	-alkyl- Hal Ac A	F, Cl, Br oder J, H-CO-, A-CO-, Ar-CO-, A-NH-CO- oder Ar-NH-CO- und Alkyl mit 1-8 C-Atomen bedeuten,
	worin ferner Y auch fehlen kann und/oder an Stelle einer oder mehrerer -NH-CO-Gruppen auch eine oder mehrere -NA-CO-Gruppen stehen können,	
45	sowie deren Salze.	

2.

- (a) p-Chlorphenylacetyl-D-Trp-D-Phe-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>;  
 (b) p-Chlorphenylacetyl-D-Trp-Ile-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>;  
 (c) p-Chlorphenylacetyl-D-Trp-D-Ile-Pip-Leu-Phe-NH<sub>2</sub>.

3. Verfahren zur Herstellung eines Aminosäurederivats der Formel I sowie von seinen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man es aus in m seiner funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt

oder daß man eine Carbonsäure der Formel II



worin  
G<sup>1</sup>

- (a) fehlt,  
(b) -Z<sup>1</sup>-,  
(c) -Z-,  
(d) -Z-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-,  
(e) -Z-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-,  
(f) -Z-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-

bedeutet

mit einer Aminoverbindung der Formel III

H-G<sup>2</sup> III

worin  
G<sup>2</sup>

- (a) -Z-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-R<sup>6</sup>,  
(b) -Z<sup>2</sup>-NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-R<sup>6</sup>,  
(c) -NR<sup>1</sup>-CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-CO-NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-R<sup>6</sup>,  
(d) -NR<sup>4</sup>-CHR<sup>5</sup>-CO-Y-R<sup>6</sup>,  
(e) -Y-R<sup>6</sup>,  
(f) -NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> und

Z<sup>1</sup> + Z<sup>2</sup> zusammen Z bedeuten

umsetzt,

und daß man gegebenenfalls in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/ oder Hydroxygruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt und/oder eine freie Aminogruppe acyliert und/oder einen Rest R<sup>6</sup> durch Behandeln mit einem veresternden, solvolysierenden oder amidierenden Mittel in einen anderen Rest R<sup>6</sup> umwandelt und/oder eine Thioethergruppe zu einer Sulfoxidgruppe oder Sulfongruppe oxydiert und/oder eine Sulfoxidgruppe zu einer Thioethergruppe reduziert und/oder eine Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihres physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt.
5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
6. Verwendung von Verbindungen der Formel I oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels.
7. Verwendung von Verbindungen der Formel I oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen bei der Bekämpfung von kardiovaskulären Erkrankungen, spastischen Erkrankungen, Schmerzzuständen, Entzündungen, Erkrankungen des Zentralnervensystems und/oder des Kreislaufs und/oder bei der Stimulierung der Tränensekretion.



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 446 706 A3**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 91102903.1

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: C07K 7/06, C07K 5/10,  
A61K 37/43

(22) Anmeldetag: 28.02.91

(30) Priorität: 13.03.90 DE 4007869

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
18.09.91 Patentblatt 91/38

(94) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

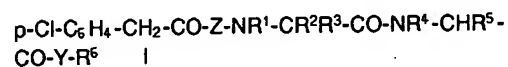
(98) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: 30.09.92 Patentblatt 92/40

(71) Anmelder: MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG  
Frankfurter Strasse 250 Postfach 4119  
W-6100 Darmstadt(DE)

(72) Erfinder: Weber, Wolf-Dietrich, Dr.  
Lindenweg 32  
W-6107 Reinheim(DE)  
Erfinder: Hölzemann, Günter, Dr.  
Weedring 5  
W-6104 Seeheim 1(DE)  
Erfinder: Jonczyk, Alfred, Dr.  
Scheppallee 57  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: Lues, Ingeborg, Dr.  
Paul-Wagner-Strasse 13  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: Bartoszyk, Gerd  
Heinrich-Fulda-Weg 22  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: Greiner, Hartmut, Dr.  
Dieburgerstrasse 218  
W-6100 Darmstadt(DE)

(54) Aminosäurederivate mit tachykinin-agonistischer oder -antagonistischer Wirkung.

(57) Aminosäurederivate der Formel I



worin

Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, zeigen tachykinin-agonistische (z.B. vasodilatierende und/oder tachykinin-antagonistische (z.B. analgetische) Wirkungen.

EP 0 446 706 A3





Europäisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT** Nummer der Anmeldung  
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 91 10 2903

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.5)
A	BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Band 156, Nr. 1, 14. Oktober 1988, Seiten 323-327, Duluth, USA; P. Schmitt et al.: "N-acylated pentapeptides antagonists of substance P on guinea-pig ileum" * Insgesamt * ---	1-7	C 07 K 7/06 C 07 K 5/10 A 61 K 37/43
A	EP-A-0 176 436 (MERCK & CO.) * Seiten 5-9 * ---	1-7	
A	EP-A-0 284 942 (MERCK PATENT GmbH) * Seiten 1-5 * ---	1-7	
A	NL-A-6 605 702 (SCHERING AG, BERLIN) * Seite 1, Zeile 1 - Seite 2, Zeile 19 - Seite 3, Beispiel 4 * -----	1-7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL.5)
			C 07 K A 61 K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Bemerkung: Obwohl Anspruch 7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen den Verbindungen.</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	03-07-1992	KORSNER S.E.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : schriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			